

# ІМУНОМОРФОЛОГІЧНІ ОСОБЛИВОСТІ ФОРМУВАННЯ ГНІЗДОВОЇ АЛОПЕЦІЇ

*І.М. Сербіна*

*Харківська медична академія післядипломної освіти*

**Резюме.** Представлені дані морфологічного та імуногістохімічного дослідження, що демонструють імунний механізм запалення при гніздовій алопеції. Показано наявність місцевої CD4+ і CD8+ цитотоксичної запальної реакції T-лімфоцитів за участю прозапальних цитокінів Th1 (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) та інших клітин лімфогістіоцитарного інфільтрату. Проаналізовано значення стимуляції NK-клітин у патогенезі захворювання. Результати дослідження демонструють, що ступінь вираженості імуноморфологічних змін у шкірі корелює з гостротою патологічного процесу і має більш виражений характер у зразках з активною стадією гніздової алопеції. Обґрунтовуються патогенетичні підходи терапії з урахуванням стадії патологічного процесу.

**Ключові слова:** гніздова алопеція, стадії патологічного процесу, морфологічні зміни, імунне запалення

## ВСТУП

Отримані до теперішнього часу дані про механізми розвитку гніздової алопеції (ГА) свідчать про те, що в основі патогенезу цього захворювання полягають клітинно-опосередковані місцеві імунні реакції в умовах порушення імунної толерантності волосяних фолікулів (ВФ), обумовлені генетичними факторами і екзогенними тригерами [4, 6, 10]. Гістологічні та імуногістохімічні (ІГХ) дослідження демонструють наявність місцевої тканинної запальної реакції навколо ВФ, при цьому пери- та інтрафолікулярна клітинні відповіді свідчать про імунну атаку проти невідомого антигена волосяного фолікула [5, 7]. Т-лімфоцити, а саме CD4+ і CD8+, складають основну масу клітин запального інфільтрату і, очевидно, відіграють ключову роль у патогенезі ГА. Під дією активованих Т-хелперів відбувається підвищена продукція прозапальних цитокінів, а також каскад подальших імунопатологічних процесів,

що призводить до формування неспецифічного аутоімунного запалення [1, 2, 11, 12]. Повногеномні аналізи асоціацій показують, що на певному етапі розвитку ГА активність можуть проявляти прозапальні фактори і ліганди, що стимулюють NK-клітини та індукують відмову імунної привілеї ВФ [13, 15]. Літературні дані, що стосуються опису патоморфологічної картини ГА, суперечливі, недостатньо повно висвітлюють характер розподілу клітин інфільтрату та їх імунний фенотип, оскільки не враховують фазу хвороби [8, 9, 11, 12].

Тому метою нашого дослідження стало вивчення морфологічних та ІГХ особливостей гострої та хронічної стадій ГА і уточнення патогенезу захворювання на підставі отриманих даних. У завдання дослідження входило визначення розподілу клітин CD4+, CD8+, CD68+, CD56+, профілів прозапальних цитокінів IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$  в осередках ГА при гострій і хронічній стадіях захворювання.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Вивчено біоптати шкіри скальпа 14 хворих з клінічним діагнозом ГА, підтвердженим гістологічно і дерматоскопічно. У дослідженні взяли участь 8 жінок і 6 чоловіків у віці від 20 до 45 років. В якості контролю використовували біоптати шкіри 5 здорових людей, взяті з волосистої частини голови під час пластичних операцій. Дослідження проводили після підписання пацієнтом інформованої згоди відповідно до положення, що регулює медичні дослідження.

Згідно з даними літератури, гістологічні параметри ГА не корелюють з клініко-анамнестичними даними, такими як кількість і розмір осередків, супутня патологія та ін., а залежать тільки від тривалості захворювання і активності патологічного процесу [11, 14]. У зв'язку з цим, ми також враховували тільки клінічні та дерматоскопічні параметри активності ГА і її тривалість. З активною стадією і тривалістю захворювання або поточного епізоду в середньому від 2-3 тижнів до 6 міс. спостерігалися 7 пацієнтів. Хронічну стадію захворювання з тривалістю від 6 міс. до 6 років і більше констатовано у решти 7 хворих. Усі пацієнти не отримували лікування з приводу ГА протягом 6 міс. і більше.

Зразки шкіри з осередків облісіння брали за допомогою одноразового punch-біоптату діаметром 4 мм. Після взяття біопсії матеріал фіксували у 4 % розчині формаліну протягом 48 год і заливали в парафін. З парафінових блоків готували серійні зрізи товщиною 4-5 мкм. З метою оглядового забарвлення гістологічні зрізи фарбували гематоксиліном і еозином. ІГХ дослідження проводили за стандартизованою методикою з використанням серійних парафінових зрізів, поміщених на адгезивні скла, покриті полізином («Menzel-Glaser», Німеччина), та реактивів компанії DAKO. ІГХ панель включала в себе наступні антитіла: CD4 (Clone 4B12), CD8 (Clone C8/144B), CD68 (Clone PG-M1), CD56 (Clone 123C3). Прозапальні цитокіни: TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6. Система візуалізації EnVision™

FLEX+, Mouse, High pH (Link), Code K8012 на автостейнері фірми DAKO.

Інтенсивність цитоплазматичної експресії CD68, CD56, TNF- $\alpha$ , IL-1, IL-6 оцінювали напівкількісним методом на підставі інтенсивності забарвлення за наступною схемою: слабка експресія, помірна і виражена. CD4, CD8 – мембранна реакція. Морфометричне дослідження маркерів включало підрахунок позитивних клітин у 5 полях зору при збільшенні 200 за допомогою програми DP SOFT. Перегляд і цифрові фотографії мікропрепаратів здійснювали за допомогою світлового мікроскопа «Olympus CX-4».

Дерматоскопічне дослідження проводили за допомогою комп'ютерно-діагностичної програми та відеодерматоскопічного обладнання Agato SG (Корея), яке дозволяє отримувати зображення при збільшенні 60 і 200. Дослідження включало визначення основних дерматоскопічних ознак ГА (жовті точки, чорні точки, дистрофічне волосся у формі знаку оклику, веллос) [4].

## РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Пацієнти з активною стадією захворювання скаржилися на посилене випадіння волосся, що супроводжувалося формуванням осередків облісіння, суб'єктивно відчувалися симптоми у вигляді помірного свербіжжю, печіння, почуття «повзання мурашок» на шкірі скальпа, де пізніше формувалися осередки алопеції. При клінічному огляді відзначалися такі симптоми, як: наявність осередків облісіння з чіткими межами, з ознаками гіперемії, у самих осередках і по краю – волосся, обламане на висоті 1-2 мм; при проведенні тесту натягнення волосся (pull test) на межі осередків виявлялася зона розхитаного волосся шириною близько 0,3-1 см, в якій легко епілювалося телогенове або дистрофічне волосся. Хронічна стадія ГА характеризувалася відсутністю росту волосся, суб'єктивних скарг, пов'язаних з порушенням або зміною чутливості шкіри в осередках облісіння. Клінічна картина захворювання мала незначні симптоми:

шкіра в осередках облісіння була звичайного забарвлення і злегка гіпотрофічна, устя фолікулів не візуалізувалися, була відсутня зона розхитаного волосся.

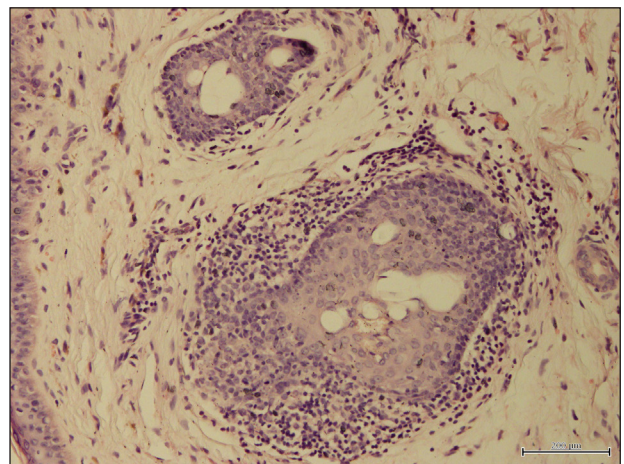
При дерматоскопічному дослідженні кількість жовтих точок була найбільшою у хворих на активну стадію ГА ( $24,3 \pm 7,2$ ), достовірно знижувалася в 1,4 разу при хронічній стадії ( $16,5 \pm 7,3$ ). Дистрофічне волосся у вигляді знаку оклику ( $4,9 \pm 0,8$ ) і чорні точки ( $3,5 \pm 0,7$ ) були наявні тільки при активності патологічного процесу. Велюсне волосся, навпаки, було відсутнє у хворих з прогресуючим перебігом дерматозу, з'являлося в хронічну стадію ( $2,8 \pm 0,2$ ).

При аналізі гістологічної картини шкіри волосистої частини голови при ГА звертали увагу на епідерміс, дерму і ВФ, мікроциркуляторне русло. Оцінювали загальні морфологічні процеси при ГА, такі як наявність і розподіл запального інфільтрату, наявність склерозу, зміни епітелію фолікулів, присутність волосся у ВФ. Виявлено, що при різних стадіях ГА структурні зміни неоднорідні і представлені запально-дистрофічними процесами різного ступеня вираженості.

В активній стадії ГА виявлялися нерівномірно стовщений епідерміс, особливо поблизу поверхневих усть ВФ, акантоз, помірний гіперкератоз і потовщення зернистого шару до 2-3 рядів, поодинокі вакуолізовані епітеліоцити, помірний міжклітинний набряк, гіперхромія ядер базальних клітин. У дермі під епідермісом осередково відзначалася помірна лімфогістіоцитарна інфільтрація з домішкою нейтрофілів, розпушення колагенових волокон, зменшення кількості капілярів, підвищена проникність судинної стінки, що супроводжувалося периваскулярним набряком.

В осередках ураження перебували дрібні ВФ з деформацією волоссяної цибулини, що відповідали IV фазі анагену або стадіям катагену, кеногену і телогену. У більшості ВФ волосся було відсутнім. В анагенових фолікулах спостерігалися множинні фрагменти волоссяних стрижнів. У біоптатах шкіри, взятих у зоні розхитаного волосся, устя волосся-

них фолікулів розширені. Однак зустрічалися дистрофічне термінальне волосся у фазі анагену, навколо якого визначався запальний інфільтрат. Зовнішні і кореневі піхви мали порушення структури з відокремленням сполучнотканинної сумки, в яких відзначалися виражені дегенеративні зміни. Епітелій цибулини волосся був з ознаками проліферації, дис- і паракератозу, нечисленними клітинами з внутрішньоклітинним набряком. Верхні шари ВФ характеризувалися відсутністю гранул кератогіаліну. Перифолікулярно визначалися лімфо-лейкоцитарні та гістіоцитарні інфільтрати. Запальна інфільтрація проникала в зовнішню кореневу піхву волоссяної цибулини (рис. 1). У деяких випадках відзначалася різко виражена лімфо-лейкоцитарна і макрофагальна інфільтрація як навколо фолікулів, так і в сосочковому і сітчастому шарі дерми.



*Рис. 1. Активна стадія. Проліферація епітеліоцитів деформованого волоссяного фолікула; перифолікулярна запальна інфільтрація. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: об. 40, ок. 10.*

При аналізі біоптатів шкіри хворих із хронічною стадією ГА переважали фібропластичні та атрофічні процеси. Епідерміс також був нерівномірно стовщеним, відзначався більш виражений акантоз, пара- і гіперкератоз, проліферація епітелію базального шару. Виявлялися мізерні перифолікулярні та периваскулярні інфільтрати, що склалися з лімфоцитів, гісті-

оцитів і плазматитів, перифолікулярний і периваскулярний склероз, склероз дерми з потовщенням колагенових волокон і наявністю фіброзних тяжів, набряк дерми. Стінки більшості судин стовщені аж до облітерації судин. У рідкісних випадках спостерігалися явища ангиогенезу. Визначалося зменшення кількості ВФ, їх атрофія. У деяких ВФ виявляли тонкий стрижень волосся, в якому меланін і меланоцити з цибулини волосся зникали (рис. 2).

У групі пацієнтів з активною стадією ГА в запальному інфільтраті дерми досліджуваних полів зору достовірно збільшувалася кількість CD4+ Т-лімфоцитів (15,3±0,12 клітини) і CD8+ Т-лімфоцитів (25,1±0,26 клітини) порівняно з контролем (p < 0,01). Імунорегуляторний індекс (ІРІ) становив (0,61±0,06), що був достовірно нижчим за контроль (p < 0,01) (1,08±0,08). CD4+ Т-лімфоцити локалізувалися розсіяно, переважно навколо фолікулів і судин. Іноді зустрічалися в дермі під епідермісом. Цитотоксичні CD8+ Т-лімфоцити виявлялися у вигляді компактних скупчень також навколо фолікулів і судин, рідше в дермі і поодинокі клітини в міжепітеліальній зоні епідермісу. Причому більш компактна експресія CD8+ Т-лімфоцитів локалізувалася в поверхневих фолікулах, в яких були відсутні волоссяні стрижні (рис. 3).

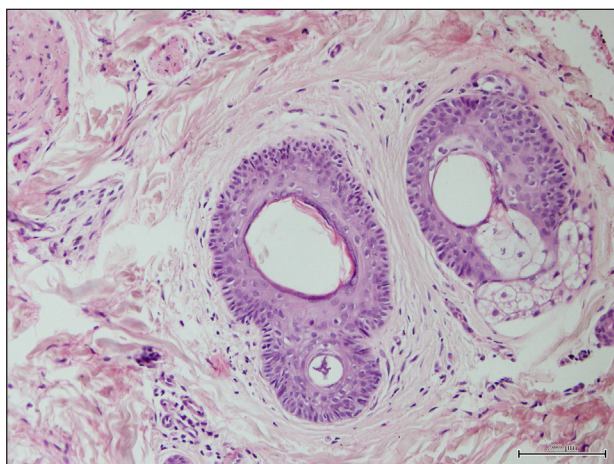


Рис. 2. Хронічна стадія. Виразений перифолікулярний склероз. Забарвлення гематоксиліном та еозином. Збільшення: об. 40, ок. 10.

При хронічній стадії ГА аналіз експресії маркерів лімфоцитів показав достовірне зниження показників кількості позитивних CD4+ і CD8+ Т-лімфоцитів порівняно з показниками в активній стадії ГА – (11,7±0,22) (CD4+) і (15,7±0,18) (CD8+) позитивних клітин (p < 0,01). При цьому ІРІ збільшився порівняно з показником в активній стадії та становив (0,75±0,02). Однак значення цього показника було недостовірним (p > 0,01).

Експресія CD56+ виявлялася здебільшого в запальному інфільтраті при активній стадії ГА. Найбільша кількість позитивних CD56+ клітин у зоні запального інфільтрату спостерігалася поблизу збережених фолікулів, і менша – поблизу пошкоджених фолікулів, що становила в середньому (18,00±2,46) позитивних клітин. Інтенсивність цитоплазматичного фарбування розцінювалася як слабка (рис. 4). При хронічній стадії ГА кількість позитивних CD56+ клітин достовірно зменшувалася (7,56±0,98) порівняно з активною стадією (p < 0,01), але була вищою, ніж у групі контролю. Відзначалася слабка реакція на епітелії і більш інтенсивна в нервових стовбурах.

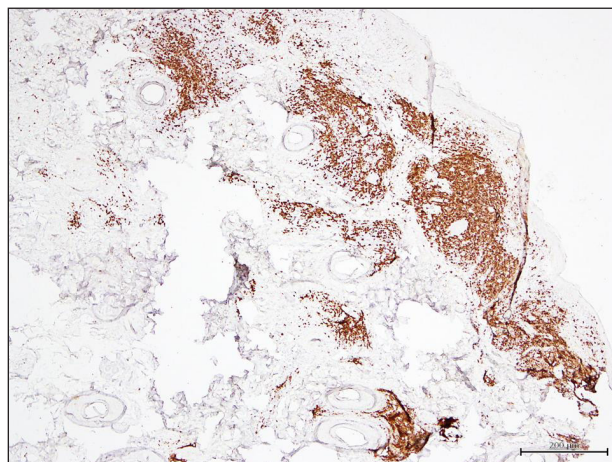
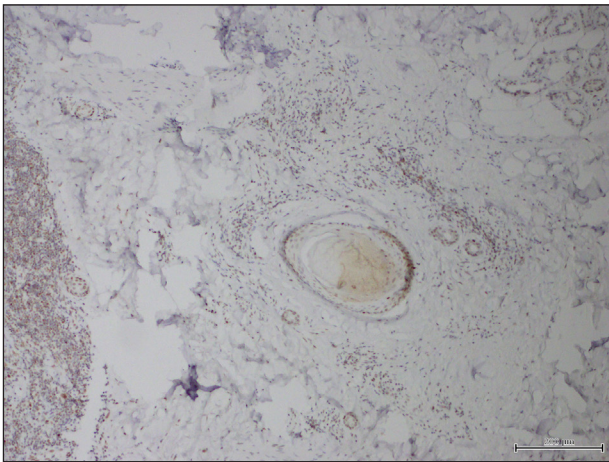


Рис. 3. Фрагмент шкіри. Активна стадія ГА. Експресія CD8+ Т-лімфоцитів, що локалізуються перифолікулярно і периваскулярно, в дермі. ІГХ реакція. Система візуалізації FLEX. Збільшення: об. 4, ок. 10.

З метою детального вивчення рівня і якості макрофагального компонента запаль-

ного інфільтрату в шкірі хворих на ГА проведено ІГХ реакцію з маркером макрофагальної генерації – CD68+. При аналізі ІГХ реакцій у біоптатах шкіри макрофаги розташовувалися розсіяно в межах запального інфільтрату, шикувалися ланцюжком по базальному шару фолікулярного епітелію, поодинокі макрофаги з'являлися в міжепітеліальній зоні. CD68+ клітини характеризувалися гранулярним забарвленням цитоплазми, мали різні розміри, переважно великі з вираженим інтенсивним забарвленням цитоплазми. При активній стадії ГА кількість CD68+ макрофагів становила (29,20±4,06). При хронічній стадії ГА кількість макрофагів зменшувалася, знижувалася інтенсивність забарвлення цитоплазми та її гранулярність. Кількість CD68+ макрофагів становила (16,20±2,34). Показники за активної та хронічної стадії були достовірні змінені відносно контролю і між групами ( $p < 0,01$ ).



*Рис. 4. Фрагмент шкіри. Активна стадія ГА. Експресія CD56 у клітинах запального інфільтрату поблизу збереженого волосяного фолікула. ІГХ реакція. Система візуалізації FLEX. Збільшення: об. 20, ок. 10.*

Вміст TNF- $\alpha$  при активній стадії становив (6,60±0,68) клітини в досліджуваних полях зору і (4,50±0,38) клітини при хронічній стадії ГА. Ці дані статистично достовірно відрізняються відносно контролю (1,10±0,29) і між групами ( $p < 0,01$ ).

При аналізі експресії з маркером IL-1 також відзначалася цитоплазматична експресія в макрофагах і лімфоцитах при активній стадії ГА. При цьому кількість IL-1 становила (3,70±0,45) клітини в досліджених полях зору. Експресія IL-1 при хронічній стадії – (2,10±0,34) клітини. Обидва показники були достовірно відмінними від показника в контрольній групі (0,70±0,08,  $p < 0,01$ ) і недостовірно відмінними між собою ( $p > 0,01$ ). Подібна ІГХ картина спостерігалася при аналізі мікропрепаратів з маркером IL-6, який при активній стадії ГА проявлявся цитоплазматичним забарвленням макрофагів і лімфоцитів і становив 4,20±0,45 клітини, що вірогідно вище ( $p < 0,01$ ), ніж при хронічній стадії – (2,70±0,36). Дані показники достовірно ( $p < 0,01$ ) відрізнялися від контролю (1,30±0,08).

ГА характеризується порушенням циклу зростання ВФ: запальні клітини (CD8+ Т-клітини, CD68+, НК-клітини та ін.), атакують анагенові волосяні фолікули. Збільшення кількості запальних клітин навколо ВФ призводить до їх мініатюризації та скорочення циклу росту волосся з переходом у кеноген. Ступінь вираженості інфільтрату корелювала з гостротою патологічного процесу і мала більш виражений характер у зразках з активною стадією ГА. При хронічній стадії ГА переважали фібропластичні та місцями атрофічні процеси. Крім фібробластів важливу роль у процесах фіброгенезу відіграють і макрофаги, одні з основних цитокінпродукуючих клітин організму. В основі патогенезу раннього фіброзування може полягати неконтрольована імунна відповідь, пов'язана з гіперцитокінемією [3].

При хронічному запаленні у хворих на ГА основну роль відіграють імунокомпетентні клітини, такі як CD68+ з домішкою поодиноких лімфоцитів CD8+. При активності ГА збільшувалася кількість CD8+ цитотоксичних Т-лімфоцитів у шкірі пацієнтів. За даними ІГХ аналізу, активовані CD8+ Т-клітини можуть проникати у ВФ, у той час як CD4+ Т-клітини майже виключно

розташовані в перифолікулярній ділянці, що може легко порушити зростання волосся. Співвідношення CD4/CD8 вірогідно знижувалося відносно контролю, що пояснює зниження місцевого клітинного імунітету в осередку ураження. Крім того, підвищена кількість макрофагів у запальному інфільтраті шкіри свідчить про наявність імунної відповіді і персистенції хронічного запалення, що може бути діагностичним маркером не тільки класичних проявів ГА, а й мати значення при оцінці ефективності лікування.

Поодинокі НК-клітини спостерігалися навколо здорових анагенових ВФ, фолікули в осередках пошкодження при ГА демонстрували видимі скупчення CD56+. Слід відзначити виражену наявність позитивних ЕК-клітин (CD56+) у запальному інфільтраті при активній стадії ГА. Останні дослідження виявили надекспресію ULBP3 (цитомегаловірус-зв'язуючий протеїн) на 6 хромосомі (6q25) при ГА, що кодує активацію ліганд НК-клітинного рецептора NKG2D природних кілерів та ініціює аутоімунну відповідь. ULBP3-кодовані білки у великих кількостях містяться в пошкоджених ВФ. Білки залучають НК-клітини, що містять рецептори NKG2D. При цьому в різних органах існує загальний механізм, який відповідає за експресію сигнальних білків для рецепторів NKG2D, що запускає процес знищення клітини. Ці гени відповідають за розвиток інших аутоімунних захворювань, таких як ревматоїдний артрит і діабет 1 типу. Дані відкриття розглядаються як перспективні об'єкти у вивченні терапії і при ГА [13, 15].

Високий вміст лімфоцитів CD8+ за рахунок кооперації з Т-хелперами (CD4+), макрофагами формує опосередковану Т-клітинами цитотоксичну імунну відповідь, асоційовану з НК-клітинами [15]. Запальний лімфогістіоцитарний інфільтрат розташовується не тільки навколо ВФ, але може проникати всередину клітин волоссяної цибулини і оточувати судини, що відображає морфогенез

автоімунного запалення. Імунний цитоліз клітин ВФ здійснюється не тільки за рахунок Т-лімфоцитів, а й прозапальних цитокінів, таких як TNF- $\alpha$ , IL-1 і IL-6. TNF- $\alpha$  - сильний індуктор апоптозу, пригнічує проліферацію кератиноцитів. Цитокіни в даний час можуть розглядатися як медіаторна ланка у формуванні патофізіологічної стадії аутоімунних реакцій при ГА, порушуючи механізми підтримки стану імунотолерантності структур ВФ [3, 5]. Досліджувані цитокіни продукуються клітинами як лімфогістіоцитарного інфільтрату, так і ВФ при їх імунному пошкодженні.

## ВИСНОВОК

Таким чином, узагальнюючи дані літератури і нашого морфологічного дослідження з використанням ІГХ з метою встановлення фенотипу клітин запального інфільтрату і реакції прозапальних цитокінів, можна стверджувати, що зміни в осередку запалення залежать від стадії патологічного процесу. В активну стадію захворювання визначається масивний запальний інфільтрат з переважанням цитотоксичних Т-лімфоцитів, CD56+, CD68+ і підвищеним вмістом прозапальних цитокінів (IL-1, IL-6, TNF- $\alpha$ ). Навпаки, у хронічну стадію ГА ми спостерігаємо мінімальний ступінь клітинної відповіді у вигляді зменшення запального інфільтрату і перерозподілу клітин інфільтрату (CD8+ і CD4+) з переважанням фібробластичних і гістіоцитарних елементів. Вміст прозапальних цитокінів Th-1 в хронічну стадію ГА також достовірно знижується. Ці зміни відображають зміну запальної реакції в осередку ГА на репаративні і склеротичні механізми. Відсутність єдиної думки про причини появи і закономірності перебігу ГА робить актуальною проблему вивчення ланок патогенезу цього дерматозу, оскільки отримані дані дозволяють розробити патогенетичні підходи терапії з урахуванням стадії патологічного процесу.

## ЛІТЕРАТУРА

1. Насонова Е.Л. Новые направления фармакотерапии ревматических заболеваний – ингибция интерлейкина 6 и интерлейкина 17 [Текст] / Е.Л. Насонова // Современная ревматология. – 2013. – № 3. – С. 5-14.
2. Сербина И.М. Цитокиноопосредованные механизмы формирования гнездной алопеции [Текст] / И.М. Сербина // Научные ведомости БелГУ. Серия: Медицина. Фармация. – 2014. – Т. 28, № 24 (195). – С. 32-38.
3. Соотношение процессов апоптоза, пролиферации, неоангиогенеза и клеточной дифференцировки при иммунном воспалении в очагах гнездной алопеции [Текст] / А.Г. Гаджигороева, Е.А. Коган, Н.Н. Потекаев, Г.П. Терещенко // Клиническая дерматология и венерология. – 2010. – № 2. – С. 23-31.
4. Сучасні методи діагностики нерубцевих алопецій: Метод. рекомендації [Текст] / Л.А. Болотна, І.М. Сербіна, Ю.С. Овчаренко, Ю.В. Качук. – Харків, 2013. – 24 с.
5. Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis [Text] / A. Alkhalifah, E. Wang, J. Shapiro [et al.] // *J. Am. Acad. Dermatol.* – 2010. – Vol. 62. – P. 191-202.
6. Clinico etiological study of Alopecia areata [Text] / G. Bharathi, P. Venkata Ramana, K. Sridevi, G. Usha // *Journal of Dental and Medical Sciences.* – 2015. – Vol. 14, No. 6. – P. 29-32.
7. D'Ovidio R. Alopecia Areata: news on diagnosis, pathogenesis and treatment [Text] / R. D'Ovidio // *G. Ital. Dermatol. Venereol.* – 2014. – Vol. 149. – P. 25-45.
8. Gilhar A. Collapse of Immune Privilege in Alopecia Areata: Coincidental or Substantial? [Text] / A. Gilhar // *Journal of Investigative Dermatology.* – 2010. – Vol. 130. – P. 2535–2537.
9. Gilhar A. Alopecia areata [Text] / A. Gilhar, A. Etzioni, R. Paus // *The New England Journal of Medicine.* – 2012. – Vol. 366. – P. 1515-1525.
10. Hordinsky M. Overview of Alopecia Areata [Text] / M. Hordinsky // *Journal of Inves-*

## REFERENCES

1. Nasonova, E.L. (2013) *Novyye napravleniya farmakoterapii revmaticheskikh zabolovaniiy – ingibitsiya interleykina 6 i interleykina 17. Sovremennaya revmatologiya.* 3, 5-14. (in Russian)
2. Serbina, I.M. (2014) *Tsitokinoposredovannyye mehanizmyi formirovaniya gnezdnoy alopetsii. Nauchnyie vedomosti BelGU. Seriya: Meditsina. Farmatsiya.* 28, (24 (195)), 32-38. (in Russian)
3. Gadzhigoroeva, A.G., Kogan, E.A., Potekaev, N.N., Tereshchenko, G.P. (2010) *Sootnoshenie protsessov apoptoza, proliferatsii, neoangiogeneza i kletочноy differentsirovki pri immunnom vospalenii v ochagah gnezdnoy alopetsii. Klinicheskaya dermatologiya i venereologiya.* 2, 23-31. (in Russian)
4. Bolotna, L.A., Serbina, I.M., Ovcharenko, Yu.S., Kachuk, Yu.V. (2013) *Suchasni metody diahnostryky nerubtsevykh alopetsii: Metod. rekomendatsii.* 24. (in Ukrainian)
5. Alkhalifah, A., Wang, E., Shapiro, J. [et al.] (2010) *Alopecia areata update: part I. Clinical picture, histopathology, and pathogenesis. J. Am. Acad. Dermatol.* 62, 191-202.
6. Bharathi, G., Venkata Ramana, P., Sridevi, K., Usha, G. (2015) *Clinico etiological study of Alopecia areata. Journal of Dental and Medical Sciences.* 14 (6), 29-32.
7. D'Ovidio, R. (2014) *Alopecia Areata: news on diagnosis, pathogenesis and treatment. G. Ital. Dermatol. Venereol.* 149, 25-45.
8. Gilhar, A. (2010) *Collapse of Immune Privilege in Alopecia Areata: Coincidental or Substantial? Journal of Investigative Dermatology.* 130, 2535-2537.
9. Gilhar, A., Etzioni, A., Paus, R. (2012) *Alopecia areata. The New England Journal of Medicine.* 366, 1515-1525.
10. Hordinsky, M. (2013) *Overview of Alopecia Areata. Journal of Investigative Dermatology Symposium Proceedings.* 16 (1), S13-S15.
11. Emel, D.C., Ekin, S., Meltem, U. [et al.] (2009) *Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata. Am. J. Dermatopathol.* 31, 53-60.

tigative Dermatology Symposium Proceedings. – 2013. – Vol. 16, No. 1. – P. S13-S15.

11. Investigation of the inflammatory mechanisms in alopecia areata [Text] / D.C. Emel, S. Ekin, U. Meltem [et al.] // *Am. J. Dermatopathol.* – 2009. – Vol. 31. – P. 53-60.

12. Ito T. Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata [Text] / T. Ito // *Clinical and Developmental Immunology.* – 2013. – ID348546. – P. 1-6.

13. Petukhova L. Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity [Text] / L. Petukhova // *Nature.* – 2010. – Vol. 466. – P. 113-117.

14. Value of transverse section scalp biopsy in alopecia areata - a clinicopathological correlation [Text] / K. Jameel, A. Ejaz, M. Sohail, S.B. Rahman // *J. Col. Phys. Surg. Pak.* – 2008. – Vol. 18, No. 6. – P. 338-341.

15. Wang E. Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? [Text] / E. Wang, J. McElwee // *Dermatologic Therapy.* – 2011. – Vol. 24. – P. 337-347.

12. Ito, T. (2013) Recent Advances in the Pathogenesis of Autoimmune Hair Loss Disease Alopecia Areata. *Clinical and Developmental Immunology.* ID348546, 1-6.

13. Petukhova, L. (2010) Genome-wide association study in alopecia areata implicates both innate and adaptive immunity. *Nature.* 466, 113-117.

14. Jameel, K., Ejaz, A., Sohail, M., Rahman, S.B. (2008) Value of transverse section scalp biopsy in alopecia areata - a clinicopathological correlation. *J. Col. Phys. Surg. Pak.* 18 (6), 338-341.

15. Wang, E., McElwee, J. (2011) Etiopathogenesis of alopecia areata: Why do our patients get it? *Dermatologic Therapy.* 24, 337-347.



## ИММУНОМОРФОЛОГИЧЕСКИЕ ОСОБЕННОСТИ ФОРМИРОВАНИЯ ГНЕЗДНОЙ АЛОПЕЦИИ

**Сербина И.М.**

Харьковская медицинская академия  
последипломного образования

**Резюме.** Представлены данные морфологического и иммуногистохимического исследования, демонстрирующие иммунный механизм воспаления при гнездной алопеции. Показано наличие местной CD4+ и CD8+ цитотоксической воспалительной реакции T-лимфоцитов при участии провоспалительных цитокинов Th1 (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) и других клеток лимфоцитарного инфильтрата. Проанализировано значение стимуляции NK-клеток в патогенезе заболевания. Результаты исследования демонстрируют, что степень выраженности иммуноморфологических изменений в коже коррелирует с остротой патологического процесса и носит более выраженный характер в образцах с активной стадией гнездной алопеции. Обосновываются патогенетические подходы терапии с учетом стадии патологического процесса.

**Ключевые слова:** гнездная алопеция, стадии патологического процесса, морфологические изменения, иммунное воспаление.

### Відомості про авторів:

Сербіна Інесса Михайлівна – кандидат медичних наук, доцент кафедри дерматовенерології Харківської медичної академії післядипломної освіти. E-mail: serbinaim@gmail.com.

## IMMUNOMORFOLOGICAL FEATURES OF FORMATION OF ALOPECIA AREATA

**Serbina I.M.**

Kharkiv Medical Academy  
of Postgraduate Education

**Abstract.** Data on morphological and immunohistochemical study, which demonstrates immune mechanism of inflammation during alopecia areata (AA), is presented. Presence of local CD4+ and CD8+ cytotoxic inflammatory reaction of T – lymphocyte with involvement of proinflammatory cytokines Th1 (IL-1, IL-6, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ) and other cells of lymphohistiocytic infiltration is shown. Significance of stimulation of NK-cells in pathogenesis of the disease is analyzed. Results of the study demonstrate that the extent of severity of immunomorphological changes in skin correlates with severity of pathological process and is more pronounced in samples with active stage of AA. Pathogenic approaches to therapy with consideration of the stage of pathological process are justified.

**Key words:** alopecia areata, stage of pathological process, morphological changes, immunological inflammation.